

KCNQ kanalak eta parazetamola: epilepsiaren tratamendurako aukera bat?

(KCNQ Channels and Paracetamol: A Potential Treatment for Epilepsy?)

Eider Nuñez^{*1,2}, Sara M. Alicante^{1,2}, Naia S. Aracete¹, Janire Urrutia^{1,3},
Arantza Muguruza-Montero^{1,3}, Markel G. Ibarluzea², Alvaro Villarroel¹

¹ Biofisika Institutua (EHU/UPV, CSIC), 48940, Leioa. Bizkaia

² Fisika Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU-Leioa, Bizkaia)

³ Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU-Leioa, Bizkaia)

LABURPENA: KCNQ kanalek, Kv7 kanal izenez ere ezagunak, funtsezko rola dute zelulen kitzikagarritasunaren erregulazioan eta mintz-potentzialaren mantentzean. Ioi-kanal horiek ezinbestekoak dira hainbat prozesu fisiologikotan, hala nola ekin-tz-potentzialen modulazioan eta ondoriozko neurotransmisoreen askapenean. Azken ikerketek KCNQ kanalen eta NAPQIaren arteko elkarrekintza argitu dute. NAPQIak kanal horien bidezko korrontea handitu dezake eta, ondorioz, neuronen gainkitzikakortasuna saihestu. Horregatik, epilepsia mota batzuetan gertatzen den gainkitzikakortasuna tratatzeko proposatu da.

NAPQI eta KCNQ kanalen arteko elkarrekintzaren mekanismoak ulertzea ezinbestekoa da neuronen funtzioan duen eragina sakon aztertzeko, eta, horrela, neuronen kitzikakortasuna erregulatzeko estrategia berriak ikertzeko. Berrikuspenei honek xehetasunez aztertzen ditu elkarrekintza horiek, eta, horien osasun neuronalerako garrantzia azpimarratzeaz gain, tratamendu berriak garatzeko balizko aukerak ere azaltzen ditu.

GAKO-HITZAK: KCNQ kanalak, Kv7 kanalak, ioi-kanalak, nerbio-eraginkortasuna, mintz-potentziala, ekin-tz-potentzialak, NAPQI, nerbio-gainkitzikakortasuna, epilepsia, erregulazio-mekanismoak, tratamendu berri-tzaileak.

ABSTRACT: *KCNQ channels, also known as Kv7 channels, play a crucial role in regulating cellular excitability and maintaining membrane potential. These ion channels are essential for various physiological processes, such as the modulation of action potentials and neurotransmitter release. Recent studies have shed light on the interaction between KCNQ channels and NAPQI. NAPQI can enhance the current through these channels, potentially preventing neuronal hyperexcitability. This hyperexcitability, which is characteristic of certain forms of epilepsy, makes NAPQI a promising candidate for therapeutic intervention.*

Understanding the mechanisms underlying the interaction between NAPQI and KCNQ channels is vital for deeply exploring their impact on neuronal function. Such knowledge opens new avenues for investigating strategies to regulate neuronal excitability. This review examines these interactions in detail, highlighting their importance for neuronal health and discussing potential opportunities for developing innovative treatments.

KEYWORDS: *KCNQ channels, Kv7 channels, ion channels, neuronal excitability, membrane potential, action potentials, NAPQI, neuronal hyperexcitability, epilepsy, regulatory mechanisms, innovative treatments.*

*** Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Eider Nuñez, Fisika Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU-Leioa, Bizkaia).  <https://orcid.org/0000-0001-8075-9815>, eider.nunez@ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Nuñez, Eider; Alicante, Sara M.; Aracete, Naia S.; Urrutia, Janire; Muguruza-Montero, Arantza; Ibarluzea, Markel G.; Villarroel, Alvaro (2025). «KCNQ kanalak eta parazetamola: epilepsiaren tratamendurako aukera bat?», *Ekaia*, 48, 2025, DOI: <https://doi.org/10.1387/ekaia.27126>

Jasoa: azaroak 25, 2025; Onartua: apirilak 07, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

XIX. mendearen amaieran, ikertzaileak sukar horia, tifusa eta antzeko gaixotasun infekziosoak tratatzeko erremedio eraginkorrak bilatzen ari ziren. Testuinguru horretan, 1877an, Harmon Northrop Morse kimikariak parasetamola sintetizatu zuen lehen aldiz. Hala ere, garai hartan ez zitzaion garrantzi handirik eman parasetamolari, eta *azetanilida* izeneko konposatuari jarri zioten arreta handiagoa. Azetanilida eta fenazetina estu lotuta daude, biak anilinen deribatuak direlako eta egitura kimiko antzekoa dutelako. Historikoki, biak erabili ziren analgesiko eta antipiretiko gisa. Azetanilida izan zen lehen erabilitako analgesiko sintetikoetako bat, *antifebrina* izenarekin merkaturatua; baina haren toxikotasuna zela eta [1], fenazetina ordezkatu zuen. Fenazetina, azetanilidaren eter deribatua, seguruagoa zela uste zen hasieran, baina denborarekin haren toxikotasuna ere nabarmendu zen.

Parasetamola, bestalde, fenazetinen metabolito aktiboa da, hau da, gorputzak fenazetina metabolizatzen duenean sortzen den konposatua. Fenazetina erabiltzeari utzi zitzaion, besteak beste, bigarren mailako efektu toxikoak —hala nola metamoglobinemia eta giltzurrun-kalteak— izateko arriskua zegoelako. Parasetamolak, berriz, ez ditu fenazetinen metabolito toxikoak sortzen; horregatik, seguruagoa da, eta gaur egun oso erabilia analgesiko eta antipiretiko gisa.

1940ko hamarkadan, parasetamola berriro ikertzeko interesa piztu zen Julius Axelrod farmazialariaren ikerketen ondorioz. 1948an, Axelrodek frogatu zuen parasetamola segurua eta eraginkorra zela fenazetinen (garai hartan oso erabilia zen beste analgesiko bat) deribatu gisa. Aurkikuntza horrek aukera eman zion parasetamolari analgesiko eta antipiretiko gisa erabiltzeko, eta, horrela, medikuntzan leku finkoa lortu zuen.

Gaur egun, parasetamola sendagai oso ezaguna eta erabilia da, eta oraindik interesa pizten jarraitzen du ikerketa zientifikoetan. Izan ere, parasetamolaren mekanismo molekularri buruzko informazioa falta da oraindik, besteak beste, zenbait kanal ionikorekin duen elkarrekintza. Aurkikuntza horiek ikerketa-ildo berriak zabaltzen dituzte, erabilera tradizionaletik harago izan dezakeen efektu potentzialak aztertzeko. Sendagaien birkokapena (*drug repurposing*) da dagoeneko merkatuan dauden farmakoak beste gaixotasun edo patologia batzuetarako erabiltzea, hasieran aurreikusitako erabilera klinikotik harago. Horrek abantaila handiak ditu: sendagaia onartua dagoenez, haren segurtasuna eta toxikotasuna jada ezagunak dira, eta nabarmen murrizten ditu horrek ikerketa- eta garapen-kostuak, eta baita denbora ere.

Parasetamola epilepsiarako tratamendu farmakologiko gisa birkokatzeak aukera interesgarria izan daiteke, azken ikerketek erakutsi baitute KCNQ kanaletan eragina izan dezakeela. Kanal horiek garrantzitsuak dira neuronalaren kitzikagarritasuna erregulatzeko, eta haien disfuntzioa epilep-

siarekin lotuta dago. Hain zuzen ere, KCNQ kanaletan ematen diren mutazio batzuek epilepsia eragin dezakete, eta paracetamolaren metabolito batek kanal horietan eragin dezakeen efektua ikertzen ari dira. Hori baieztatuz gero, sendagai hori epilepsiarako tratamendu posible gisa birkokatzea aztertuko litzateke.

2. EKINTZA-MEKANISMOAK

Paracetamola hamarkadetan ikertu da, eta bere ekintza-mekanismoari buruzko hipotesiak eboluzionatu egin dira denboran zehar. Hasieran, uste zen bere efektu analgesikoa COX entzimen inhibizioari zegokiola, prostaglandinen ekoizpena murriztuz. Prostaglandinak hanturan eta minean funtsezkoak diren molekulak dira, baina ikerketa berriek erakutsi dute paracetamolak oso ahul inhibitzen dituela COXak, eta horrek bestelako mekanismoen parte-hartzea iradokitzen du.

Horietako bat da bere metabolismoan gertatzen den p-aminofenolaren ekoizpena, eta, ondoren, horrek gaitasuna du AM404 sortzeko (1. irudia). Metabolito horrek anandamidaren birxurgapena inhibitzen du, minaren eta hanturaren modulazioan parte hartzen duen endokannabinoiden bat, eta TRPV1 hartzailak aktibatzen ditu, minaren pertzepzioan eta termoregulazioan funtsezkoak direnak (1. irudia). Gainera, COX-1 eta COX-2 entzimen inhibizio ahula ere badu, eta horrek bere efektu analgesiko eta antipiretikoetan lagundu dezake.

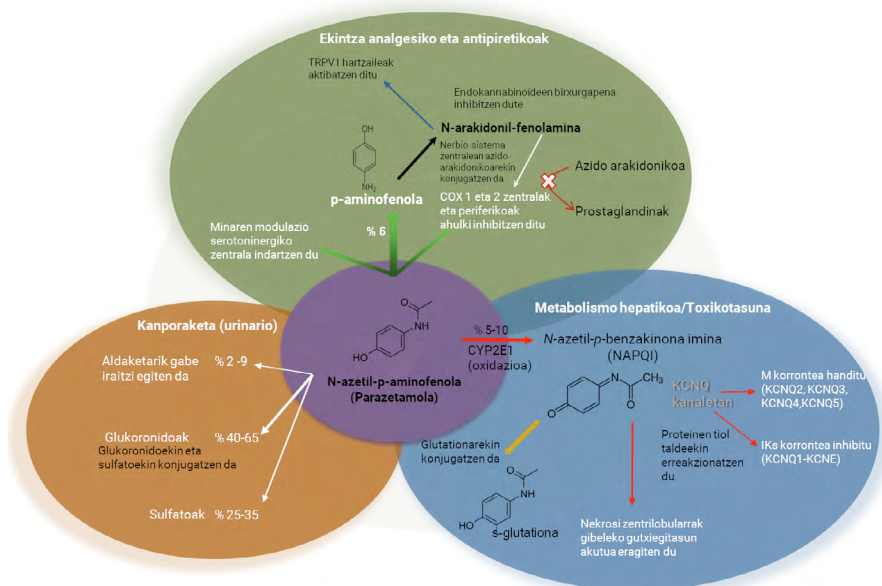
Horiei gehituta, ikerketa berriek beste kanal ionikoen modulazioa ere proposatu dute mekanismo gisa; bereziki, KCNQ familiako kanal ionikoak dira horiek, paracetamolaren efektu fisiologikoetan garrantzitsuak izan daitezkeenak.

Beraz, paracetamolaren ekintza-mekanismoa uste baino konplexuagoa da, eta ezin da COX inhibizioa hutsera mugatu. Sistema endokannabinoiden eta kanal ionikoen arteko elkarrekintzak sakonago aztertzea funtsezkoa da bere efektu analgesiko eta antipiretikoak hobeto ulertzeko.

2.1. TRPV1 kanalen eta sistema endokannabinoiden eragina

Gaur egun, ezaguna da paracetamolak bere eragina TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) kanaletan eta sistema endokannabinoiden duela. TRPV1 kanalek funtsezko papera betetzen dute minaren pertzepzioan, bereziki nozizeptzio-prozesuan, hau da, estimulu kaltegarriak detektatzeko mekanismoan [6]. Kanal horiek blokeatzean, paracetamolak nerbio-sistema zentralera heltzen diren min-seinaleen transmisioa murrizten du (1. irudia), eta, horren ondorioz, minaren sententzioa apaldu egiten da, eta pazienteek sentitzen duten mina arindu [6].

Era berean, paracetamolak endokannabinoiden birxurgatzea inhibitzen du, besteak beste, anandamida eta 2-AG (2-arakidonilglizerol) konposatuena (1. irudia). Normalean, endokannabinoiden hartzaileek endokannabinoidak zelulatik xurgatzen dituzte, haien ekintza mugatuz [7]. Paracetamolak prozesu hori blokeatzen duenean, endokannabinoidak denbora gehiagoz jarraitzen dute aktibo, analgesia eta efektu antiinflamatorioak indartuta eta luza-tuta. Ondorioz, pazienteen minaren kontrola hobetu egiten da.



1. irudia. Paracetamolaren metabolismoaren eskema. Hasieran, ziklooxigenasak (COX) inhibitzen zituela uste zen, baina ikerketa berriek bestelako mekanismoak ere proposatu dituzte, hala nola TRPV1 kanalen inhibizioa eta endokannabinoiden (hala nola, anandamidaren) birkaptazioaren blokeoa. Paracetamolaren gehiengoa glukuronido (% 40-65) eta sulfatoen (% 25-35) bidez metabolizatzen da, eta % 5-10 NAPQI metabolito bihurtzen da zitokromo P450 2E1 bidez (CYP2E1). NAPQIak, dosi altuetan, gibeiko kaltea eragin dezake eta KCNQ kanalen funtzioa aldatu, eta horrek eragina izan dezake neuronan eraginkortasunean eta nerbio-sisteman seinaleen transmisioan.

2.2. Metabolismoa eta NAPQIaren papera

Paracetamola, aho bidetik emanda, nagusiki gibelean metabolizatzen da. Haren % 40-% 65 glukuronido konjugatu bihurtzen da; horrek paracetamola uretan disolbagarriago egiten du, eta horrela gernuaren bidez kanporatzea ahalbidetzen da. % 25-% 35 talde sulfato bati lotzen zaio kon-

jugatu sulfato inaktibo bat eratzeko; hori hidrodisolbagarriagoa da ere, eta gernuaren bidez erraz kanporatzen da [8]. Hala ere, paracetamolaren % 5-% 10 zitokromo P450 2E1 (CYP2E1) entzimaren bidez metabolizatzen da, eta prozesu horretan N-azetil-p-benzokinona imina (NAPQI) metabolitoa sortzen da. NAPQIa metabolito oso erreaktibo eta toxikoa da; proteina zelularrei lotu eta kalte hepatikoa eragin dezake, estres oxidatiboa eta zelulen nekrosia eraginez [9] (1. irudia). Gibelean, normalean, NAPQIa azkar neutralizatzen da glutathionari (GSH) lotuz, eta molekula antioxidatibo horrek konposatu ez-toxiko bihurtzen du, gernuaren bidez kanporatu ahal izateko. Hala ere, paracetamolaren gaindosi kasuetan, glutathionaren erreserbak ez dira nahikoak, eta NAPQIa gibelean metatzen da. Horrek kalte larriak sortu ditzake, hala nola hepatozitoen nekrosia.

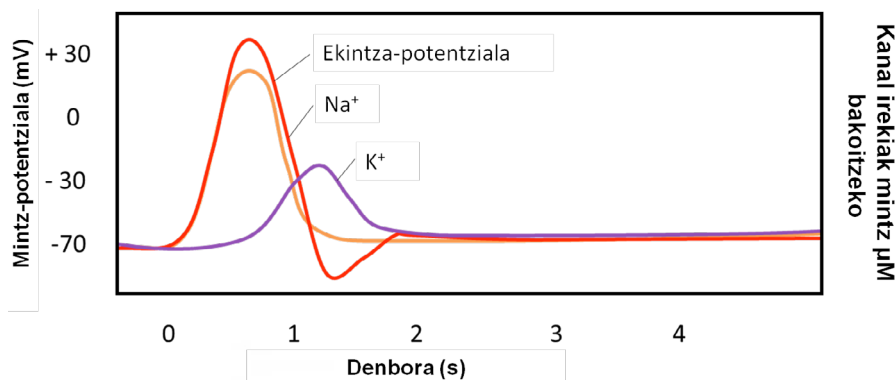
Egoera hori are larriagoa izan daiteke, azken ikerketek frogatu baitute NAPQIak, gibelean kalteak eragiteaz gain, kanal ioniko neuronaletan ere eragina izan dezakeela, hala nola KCNQ kanaletan [10], zeinak sistema nerbiosoaren funtzionamendu egokirako funtsezkoak baitira. Horrek adierazten du NAPQIak seinale-transmisioa asalda dezakeela, kanal horien zistena gunek aldatzearen ondorioz [13].

Aurkikuntza hori bereziki garrantzitsua da; izan ere, NAPQIak nerbio-sistemako zelulen aktibazioan duen eragina iradokitzen du, eta horrek garuneko funtzioan eta zenbait nahasmendu neurologikoren garapenean ondorioak izan ditzake [13, 14]. Horrez gain, KCNQ kanalak ez daude soilik nerbio-sisteman, baita odol-hodietan eta bihotzean ere, non mintzaren kitzikagarritasuna erregulatzen baitute, erregulazio baskularrean parte hartuz. Haien aktibazioak odol-hodiak dilatatzea eragiten du, eta hori funtsezkoa da tentsio arteriala kontrolatzeko. Hori dela eta, KCNQ kanalak hipertentsioa eta gaixotasun kardiobaskularrak tratatzeko helburu izan dira.

Paracetamolak KCNQ kanaletan duen eragina ikertzen ari direnez, litekeena da haren ondorioak sistema kardiobaskularrean ere islatzea, ez soilik sistema neurologikoan. Hori dela eta, paracetamolaren gehiegizko erabilerrak, gibelean ez ezik, nerbio-sisteman eta sistema kardiobaskularrean ere eraginak izan ditzakeela proposatu da.

3. KCNQ KANALAK ETA NEURONEN KITZIKAGARRITASUNA

Paracetamolak KCNQ kanaletan duen eragina ulertzeko, lehenik gogoratu behar dugu bost KCNQ kanal isoforma daudela eta horiek funtzio desberdinak dituztela. Kanal horien isoformak KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 eta KCNQ5 dira, eta horiek guztiek funtsezko papera betetzen dute neuronan ekintza-potentziala (EK) sortzeko eta erregulatzeko. Neuronen ekintza-potentzialak hiru fase ditu: gorakada, jaitsiera eta post-hiperpolarizazioa (2. irudia).



2. irudia. Ekintza-potentzialaren eskema. Ekintza-potentzial baten iraupenaren eta mintz-potentzialaren (lerro gorria) aldaketan grafikoa milivoltetan (mV) aurkezten da. Na^+ (lerro laranja) eta K^+ (lerro morea) ioien konduktantzia-aldaketak ere agertzen dira. Eskema honek ioien konduktantzia-aldaketek neuronen ekintza-potentzialaren sorreran eta hedapenean duten garrantzia nabarmentzen du. Despolarizazioan, Na^+ konduktantzia areagotzeak sarrera azkarra ahalbidetzen du, eta, ondoren, K^+ kanalen irekierak mintzaren birpolarizazioa errazten du, atsedeneko potentziala berrezartzeko.

Gorakada fasean, estimulu batek neurona baten mintza despolarizatzen du, atseden-potentzialetik (-70 mV) -55 mV-ko atalase batera iritsi arte (2. irudia, lerro gorria). Atalase horretara iristean, sodio-kanalak irekitzen dira, eta sodio ioiak neuronaren barnealdera sartzen dira (2. irudia, lerro laranja). Horrek barruko potentziala gero eta positiboago bihurtzen du, eta mintz-potentzialaren $+30$ mV inguruko gailurra lortzen da.

Jaitsiera fasean, sodio-kanalak ixten dira eta potasio-kanalak irekitzen dira; ondorioz, potasio ioiak neuronatik kanporatzen dira (2. irudia, lerro morea), eta mintzaren potentziala jatorrizko egoera negatibora itzultzen da. Fase horretan, KCNQ kanalak irekita daude eta «balazta» moduan funtzionatzen dute, ekintza-potentzial bakoitzaren ondoren zelula birpolarizatzen lagunduz. Potasioa modu kontrolatuan kanporatzen dute, barne-potentziala egonkor mantentzeko.

Post-hiperpolarizazio fasean, neurona ekintza-potentzialaren ondoren bere atseden-egoerara itzuli aurretik, mintzaren potentziala ohiko atseden-maila (-70 mV) baino negatiboago bihurtzen da. KCNQ kanalak irekita mantentzen direnez, potasio ioiek zelulatik irteten jarraitzen dute, eta horrek mintzaren potentziala egonkor mantentzen laguntzen du, neurona espontaneoki aktibatzea saihestuz. Beraz, neuronen seinale-transmisioa kontrolpean eta modu eraginkorrean mantentzen da. Horrek gainkitzikakortasuna ekiditen laguntzen du, eta, ondorioz, nerbio-sistemaren egonkortasuna bermatzen da.

4. KCNQ KANALETAKO MUTAZIOAK ETA EPILEPSIA

KCNQ neuronaletan gertatzen diren mutazioek KCNQ kanalek sortzen duten korronea asaldatu egiten dute, eta horrek neuronen gainkitzikakortasuna eragiten du. Gainkitzikakortasun horrek krisi epileptikoak garatzeko aukera handitzen du. KCNQ2 ioi-kanaletan izandako mutazioak sindrome epileptiko desberdinekin lotuta daude; besteak beste, Haurtzaroko Epilepsia Onbera (Benign Familial Neonatal Convulsions, BFNC) eta Ohtahara Sindromea (OS). Sindrome horiek desberdinak dira fenotipo klinikoan eta larritasunean.

Haurtzaroko Epilepsia Onbera [11] haurtzaro goiztiarrean krisi fokalak agertzearen bidez diagnostikatzen da. Nahiz eta krisi horiek kezagarriak izan, oro har, patologia automugatua da, eta, normalean, ez dute ondorio neurologiko nabarmenik uzten. Fisiologikoki, KCNQ2 geneko mutazioek aldaketak eragiten dituzte potasio-kanalen eroankortasunean, neuronen eraginkortasun-atalasea desegonkortzen dute, eta krisi epileptikoak sortzen laguntzen dute. Horrela, mutazio horiek asaldurak eragiten dituzte kanalen irekiera- eta itxiera-dinamiketan, eta ekintza-potentzialen sorrera eta neuronen errektibotasuna kaltetzen dute. Ume horiek epilepsiaren aurkako konpentsazio-mekanismoak garatzen dituzte, eta horrek krisiak murrizten edo desagerrarazten laguntzen die, normalean lehen hilabete edo urteetan. Arrazoiak honako hauek izan daitezke: 1) garunaren heldutasuna: nerbio-sistema egonkortzen eta garatzen doan heinean, krisietarako joera gutxitu egiten da; 2) beste ioi-kanal batzuekiko konpentsazioa: beste kanal batzuk aktibatu edo indartu daitezke, neuronaren egonkortasuna bermatzeko; 3) neuroplastikotasuna: garunak bere egitura eta funtzioak moldatzeko gaitasuna du, eta horrek gainkitzikakortasuna konpentsatzen lagundu dezake.

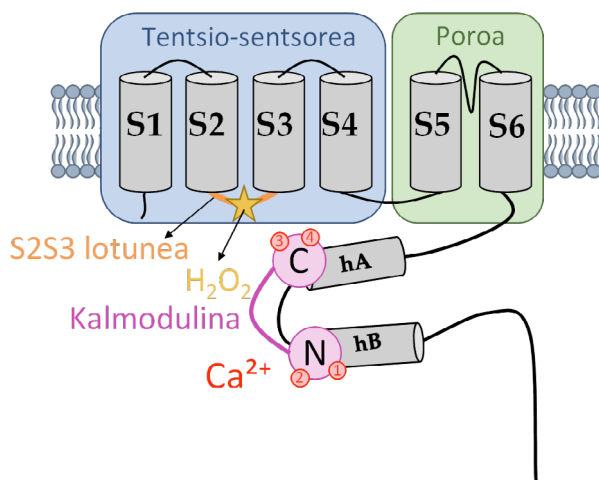
Ohtahara Sindromea [12] jaioberrietan gertatzen den epilepsia-entzefalopatia larrienetako bat da, eta krisi epileptiko ugari eta zailak ditu. Krisi horiek bi motatakoak izan daitezke: tonikoak edo klonikoak. Krisi tonikoetan, muskuluak etengabe uzkurtuta daude, eta, horregatik, gorputza zurrundu egiten da; krisi klonikoetan, berriz, muskuluak erritmikoki uzkurtzen eta erlaxatzen dira, eta, horregatik, mugimendu errepikakorrek sortzen dira. Tamalez, sindrome horretarako ez dago tratamendu zehatzik, eta krisi epileptikoak denborarekin areagotzen joaten dira (egun bakar batean 100 krisi epileptiko izatera ere irits daitezke).

5. KCNQ KANALEN EGITURA ETA ERREGULAZIOA

KCNQ kanalak tetramero moduan egituratuta daude; beraz, lau azpiunitateak elkartzen direnean, K^+ ioientzako igarobide bat osatzen da mintz plasmatikokoan. Azpiunitate bakoitzak mintza zeharkatzen duten sei do-

meinu ditu (S1-S6) [13]. Lehenengo lau domeinuek (S1-S4) tentsio-sentsore gisa jarduten dute, hau da, mintzaren potentzialean aldaketak detektatzen dituzte. Azken biek (S5-S6) kanalaren poroa osatzen dute, eta bertatik K^+ ioiak igarotzen dira (3. irudia).

KCNQ kanalek, mintza zeharkatzen duten domeinuez gain, C-terminal luze bat dute, eta horrek kalmodulina (CaM) [15, 16] eta fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatoa (PIP_2) [17] bezalako molekula erregulatzailerekin elkarreragiten du. Elkarreragin horiek kanalaren jardura erregulatzen dute, zelula barneko seinaleei erantzunez, eta haren irekitze- eta ixte-egoerak kontrolatzen dituzte; horretan eragina dute Ca^{2+} kontzentrazioaren eta PIP_2 mintz-lipidoaren eskuragarritasuna bezalako faktoreek.



3. irudia. KCNQ kanalaren azpiunitate baten irudikapena. Tentsio-sentsorea osatzen duten mintz zeharreko domeinuak urdinez, eta poroa osatzen duten mintz zeharreko domeinuak berdez. S2-S3 lotunea laranja markatuta dago. Kalmodulina arrosaz irudikatuta dago, eta C-terminalaren A eta B alfa helizeei (grisez) lotuta dago.

CaM proteina KCNQ kanalen jardueraren erregulatzailerik garrantzitsua da, eta Ca^{2+} zelula barneko sentsore gisa funtzionatzen du. CaM bi lobuluz osatuta dago (N- eta C- lobuluak), eta egitura horiek beste molekulekin interaktatzea ahalbidetzen dute; baita beste proteinek kaltzioaren kontzentrazioei erantzunez beren jardura erregulatzea ere [15, 16] (3. irudia). Izan ere, lobulu bakoitzak bi EF esku-domeinuz daude osaturik, eta bakoitzean kaltzio atomo bat lotu daiteke. C-terminaleko Ca^{2+} -aren kontzentrazioa baxua denean, CaM-k KCNQ kanalak irekita mantentzen ditu, K^+ ioien

fluxua ahalbidetzen da, eta mintzaren potentziala egonkortu. Horrela, K^+ fluxu horrek neuronak birpolarizaten laguntzen du, eta neuronen gainkitzikapena saihesten du. Aldiz, Ca^{2+} maila igotzen denean, CaM-a kaltziora lotzen da eta KCNQ kanalen konformazioa aldatu egiten du, kanalen itxiera partziala edo osoa eraginez (4. irudia). Horrek K^+ korrontea murrizten du, eta zelulen kitzikagarritasuna areagotzen. Horrela, CaM-ak KCNQ kanalak Ca^{2+} mailaren arabera egokitzeke gaitasuna du, mintzaren potentziala egonkortuz atsedeen-egoeran, edo neuronaren eraginkortasuna erregulatuz egoera aktiboetan.

Zhuang-ek eta Yan-ek 2021ean [18] egindako azterlanak erakutsi zuen CaM-ak, kanalaren C-terminalaz gain, mintza zeharkatzen duten segmentuekin ere elkarrekin dituela; bereziki, C-lobuluko EF3 eskuaren eta KCNQ kanalen S2 eta S3 segmentuen arteko lotunearen (EF3-S2S3) arteko elkarrekintza. Hori kanalaren erregulazioan funtsezkoa dela frogatu zuten. Gainera, azpimarratu zuten CaM-a kaltzioari lotuta egon behar dela elkarrekin hori modu eraginkorrean gertatzeko. Hurrengo ataletan ikusiko dugun bezala, elkarrekintza horrek funtzio garrantzitsua du KCNQ kanalen erredox-erregulazioan ere.

6. EFEKTU NEUROBABESLEA

6.1. Estres oxidatiboaren aurreko babesa KCNQ kanaletan

Estres oxidatiboa sortzen da zelula batean oxigeno molekulen metabolismoaren ondorioz errektibo oxigeno espezie (ROS) izeneko molekulak sortzen direnean. ROSak, hala nola superoxidoa (O_2^-), peroxido hidrogenoa (H_2O_2) eta hidroximolekulak ($OH^\bullet$), oxigenoaren metabolismoaren produktuak dira, eta normalki zelulan presentzia baxuan egon behar dute. Hala ere, zenbait egoerek (hala nola, oxigenoaren gehiegizko presentziak (hiperoxia), oxidazio-eredu desegokiek, edo zelularen funtzioen desregulazioak) ROSen pilaketa areagotzen dute. Hori gertatzen da, adibidez, inflamatzailen edo iskemia-egoeretan; pilaketa horrek zelularen egitura eta funtzioak kaltetu ditzake, eta, ondorioz, estres oxidatiboa sortu. Nikita Gamper-ek eta lankideek estres oxidatiboak KCNQ kanalen jardueran duen eragina ikertu zuten [19]. Horretarako, hipokanpoko neuronak glukosa- eta oxigeno-maila baxuetan jarri zituzten, hau da, estres metabolikoko egoera batean, iskemia edo gaixotasun neurodegeneratiboetan bezala. Ikusi zuten H_2O_2 -aren presentziak KCNQ kanalen bitartez igorritako korrontea handitzen zuela; hau da, K^+ fluxua handitu egiten zela, eta horrek estres oxidatiboaren aurkako babesa hobetzen zuela.

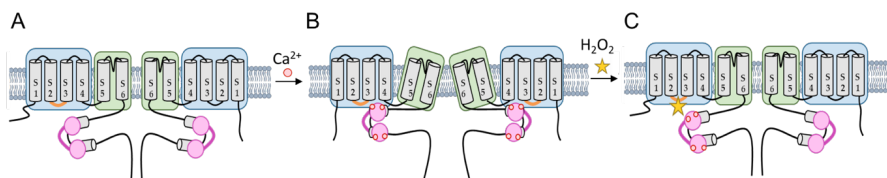
K^+ korrontea handitzeak neuronaren mintzaren hiperpolarizazioa eragiten du, eta horrek zelulak estres-egoeretan babestuago egotea ahalbidetzen du, kitzikagarritasuna murriztuz. Horrez gain, hiperpolarizazio horrek neu-

rotransmisoreen gehiegizko askapena saihestu dezake, eta horrek neurona bideragarriago mantentzea ahalbidetzen du estres-egoera luze edo iraunkorretan.

Gamperren aurkikuntzek aukera eman zuten KCNQ kanalen rol neurobabeslea sustatzeko eta hipotesi berriak proposatzeko, non KCNQ kanalek neurobabesle funtzioa izan baitezakete estres oxidatiboarekin lotutako gaixotasunetan (esaterako, Alzheimerren gaixotasunean, Parkinsonen gaixotasunean eta iskemian). Kanal horiek farmakologikoki modulatzeko aukera terapeutiko bat izan liteke gaixotasun horiek tratatzeko, estres oxidatiboari aurre eginez eta zelulen kaltea murriztuz.

6.2. Erredox-erregulazioa

Aurreko ikerketen emaitzetan oinarrituz, gure taldeak KCNQ kanalen jardueran estres oxidatiboak duen eragina argitzeko ikerketa sakona burutu du [20]. H_2O_2 oxidatzaileak KCNQ kanalen S2-S3 lotunean dauden zisteina-hondar espezifikoak oxidatuz kanalaren irekiera sustatzen dutela frogatu zuten (4. irudia). Modu horretan, zisteina horiek kanalaren erantzun oxidatiboa erregulatzeko funtsezko elementu gisa identifikatu dira, KCNQ kanalen oxidazio-mailak modu selektiboan kudeatuz.



4. irudia. KCNQen erredox-erregulazioaren mekanismo-eredua. Sinplifikatzeko, KCNQ kanalaren dimero bat irudikatu da: tentsio-sentsorea urdinez, eta poroa osatzen duten domeinuak berdez. Kalmodulina arrosaz irudikatuta dago, C-terminalearen A eta B alfa helizeei lotuta. **A)** kanala irekita dago; **B)** kaltzioak kalmodulinari lotzeak konformazio-aldaketa eragiten du, CaM-aren C-lobulua kanalaren S2-S3 loturarekin elkarerraginean sartuz, eta, ondorioz, poroa ixten du. **C)** H_2O_2 -ak (izar batzuez irudikatuta) S2-S3 lotuneko zisteinak oxidatzean eragiten duen konformazio-aldaketa azaltzen da, poroa baldintza normaletan baino gehiago irekiz.

Nabarmentzekoa da S2-S3 lotune horrek CaM-arekin elkarerragiten zuela [18], eta, horretan ere, efektu hori CaM-aren EF3 eskuak Ca^{2+} lotzeko duen gaitasunaren menpe dagoela frogatu zela. CaM-a kaltzioa lotzeko gai ez denean, edo kanaleko zisteina horiek mutazio bidez aldatu direnean, H_2O_2 -aren efektua nabarmen murrizten da [20]. Hau da, CaM-ak kaltzioa lotzen duen egoeran, H_2O_2 -ak kanalen aktibitatea areagotzen du eta erantzun neurobabeslea ematen da; kaltziorik ez dagoenean, berriz, erantzun hori mugatua da.

Aurkitutako mekanismo horrek KCNQ kanalak farmakologikoki modulatzeari ahalbidetuko luke, kanal horiekin erlazionatutako epilepsia K^+ korrantea murriztearekin lotuta baitaude.

6.3. NAPQIaren eragina KCNQ kanaletan

NAPQIa, parasetamolaren metabolito erreaktiboa, KCNQ kanalen modulatzailerik gisa proposatu da [10], eta azken ikerketek argi utzi dute metabolito horrek S2-S3 lotunearen zisteinetan aldaketak eragiten dituela [21]. NAPQIak kanalaren aktibitatea areagotzen du, K^+ korrante handiagoa eraginez eta neuronaren kitzikagarritasuna murriztuz. Efektu hori funtsezkoa izan daiteke parasetamolaren analgesia-mekanismoa ulertzeko; izan ere, KCNQ kanalen aktibazioak minaren hautematea murriztera darama [22].

NAPQIaren efektua H_2O_2 -aren antzekoa da KCNQ kanalen jardueran, bi konposatu horiek zisteina-hondarren oxidazioaren bidez jarduten dutelako S2-S3 lotunean. Konbergentzia horrek adierazten du KCNQ kanalen oxidazioak eta ondoren datorren neuronaren hiperpolarizazioak efektu neurobabeslea izan dezaketela, eta kitzikagarritasun neuronalaren gehiegizko estimulazioa gutxitu.

NAPQIaren dosia modu egokian aukeratzea funtsezkoa da; izan ere, dosi baxuek KCNQ kanalen aktibazioa sustatzen duten arren, dosi handiagoek beste kanal eta proteina garrantzitsu batzuen kalte oxidatiboa eragin dezakete. Hori dela eta, kontzentrazio egokiak identifikatzea ezinbestekoa da, NAPQIaren efektu onuragarriak toxikotasunik eragin gabe lortzeko.

Bestalde, parasetamolek NAPQIa sortzeko, beharrezkoa da CYP2E1 entzima, zeina garuneko hainbat eremutan adierazten baita, hala nola hipokanpoan eta kortex prefrontalaren zenbait eremutan [10]. Hori dela eta, NAPQIa garuneko ehunetan sortu liteke [24], eta horrek adierazten du NAPQIaren efektu neurobabeslea garuneko neuronetan zuzenean lotuta egon litekeela KCNQ kanalekin. Horrez gain, entzima horren espresioa estres oxidatiboaren baldintzetan handitu daitekeela proposatu da [25]. Ondorioz, NAPQIaren produkzioa estres oxidatiboaren baldintzetan modula daiteke, adibidez, inflamazioan edo gaixotasun neurodegeneratiboen.

Ikerketa horiek KCNQ kanalak farmakologikoki modulatzeko aukera terapeutikoa dagoela adierazten badute ere, beharrezkoa da ikerketa gehiagoren bidez NAPQI kontzentrazioak, eraginkortasuna eta segurtasun-profilak ezartzea, dosi terapeutikoaren muga zehazteko eta efektu desiragarria (neurobabeslea) lortzeko beste organoetan kalterik eragin gabe.

7. ETORKIZUNARI BEGIRA

Parazetamola nahasmendu neurologikoen tratamenduan neurobabesle eta antiepileptiko gisa erabiltzea aukera berritzailea da, KCNQ potasio-kanalen jarduera modulatzeko duen gaitasunagatik. Kanal horiek funtsezkoak dira mintz-potentziala egonkortzeko eta epilepsia-krisien oinarrian dagoen gehiegizko kitzikapen neuronal sailhestea. Azken ikerketek erakutsi dute NAPQIak KCNQ kanalen jarduera areagotu dezakeela; horrela, neuronen etengabeko ekintza-potentzialak murriztuko litzuke(parazetamolak) (edo lirake neurone beraiek), zeina epilepsiaren fisiopatologiarekin lotutako fenomeno baita [20].

NAPQIa paracetamolaren metabolismo oxidatiboaren bitartez gibelean sortutako metabolito bat da, eta gehiegizko metaketa kasuetan hepatotokikotasun larriak eragin ditzakeela frogatu da. NAPQIak kalte biologikoak eragiten ditu oxidazioaren bidez zelulen makromolekulekin, bereziki proteinekin, lipidoekin eta ADNarekin, eta horrek estres oxidatiboa eta gibel, giltzurrun eta antzeko organoen disfuntzioa eragiten du [26]. Gainera, erredox-agente gisa jokatzeko, sistema kardiobaskularraren osotasuna arriskuan jar dezake, oraindik klinikan erabilera luzearen testuinguruan sakonki karakterizatu ez diren eremuetan. Efektu kaltegarri horiek NAPQIaren erabilera terapeutikoa nabarmen mugatzen dute, eta aplikazioak optimizatzeko eta sistema osoko arriskuak minimizatzeko beharra azpimarratzen dute.

Aplikazio terapeutikoei begira, etorkizuneko ikerketek NAPQIaren egitura-aldaketan edo erreaktibitate txikiagoa duten eta KCNQ kanalen eragin positiboa mantentzen duten analogoen bilaketan jarri beharko dute arreta, sistema osoko toxikotasuna eragitea ekidinez. Bestetik, nerbio-sistema zentralera lokalizatutako administrazio-estrategiek kanpo-organoen kalte-arriskua murriztu dezakete, beste organoen osasuna arriskuan jarri gabe. Estrategia horiek, farmakokinetikaren ikerketa sakonekin batera, baliagarriak izan daitezke NAPQI epilepsiaren tratamendu kliniko segurua eta eraginkorra bihurtzeko argitzeko.

ESKER ONAK

Artikulu hau UPV/EHUK finantzatutako eta Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailak emandako dirulaguntzari esker egin da.

BIBLIOGRAFIA

- [1] *Toxic effects of Antifebrin*. JAMA. 1888;X(22):688. doi:10.1001/jama.1888.02400480020005
- [2] SNYDER, S. Julius Axelrod (1912-2004). *Nature* 433, 593 (2005). <https://doi.org/10.1038/433593a>

- [3] HINZ, B., CHEREMINA, O., BRUNE, K. *Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man*. *FASEB J*. 2008;22(2):383-390. doi:10.1096/fj.07-8506com
- [4] ROUZER, C. A., MARNETT, L. J. «Cyclooxygenases: structural and functional insights». *J Lipid Res*. 2009 Apr;50 Suppl(Suppl):S29-34. doi: 10.1194/jlr.R800042-JLR200. Epub 2008 Oct 23. PMID: 18952571; PMCID: PMC2674713.
- [5] GRAHAM, G. G., DAVIES, M. J., DAY, R. O., MOHAMUDALLY, A., SCOTT, K. F. «The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings». *Inflammopharmacology*. 2013;21:201-232. doi:10.1007/s10787-013-0172-x
- [6] MALLET, C., BARRIÈRE, D. A., ERMUND, A. *et al.* «TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception». *PLoS One*. 2010;5:e12748. doi:10.1371/journal.pone.0012748
- [7] MAIONE, S., BISOGNO, T., DE NOVELLIS, V. *et al.* «Elevation of endocannabinoid levels in the ventrolateral periaqueductal grey through inhibition of fatty acid amide hydrolase affects descending nociceptive pathways via both cannabinoid receptor type 1 and transient receptor potential vanilloid type-1 receptors». *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316:969-982. doi:10.1124/jpet.105.093286
- [8] MAZALEUSKAYA, L. L., SANGKUH, K., THORN, C.F. *et al.* «PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses». *Pharmacogenet Genomics*. 2015 Aug;25(8):416-26. doi: 10.1097/FPC.000000000000150. PMID: 26049587; PMCID: PMC4498995.
- [9] ALSALIM, W., FADEL, M. «Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Oral methionine compared with intravenous n-acetyl cysteine for paracetamol overdose». *Emerg Med J*. 2003 Jul;20(4):366-7. doi: 10.1136/emj.20.4.366. PMID: 12835357; PMCID: PMC1726135.
- [10] RAY, S., SALZER, I., KRONSCHLÄGER, M. T., BOEHM, S. «The paracetamol metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine reduces excitability in first- and second-order neurons of the pain pathway through actions on KV7 channels». *Pain*. 2019;160(4):954-964. doi:10.1097/j.pain.0000000000001474
- [11] Christian BIERVERT *et al.* «A Potassium Channel Mutation in Neonatal Human Epilepsy». *Science*. 1998;279:403-406. doi:10.1126/science.279.5349.403
- [12] MILLICHAP, J. J., COOPER, E. C. «KCNQ2 Potassium Channel Epileptic Encephalopathy Syndrome: Divorce of an Electro-Mechanical Couple?». *Epilepsy Curr*. 2012 Jul;12(4):150-2. doi: 10.5698/1535-7511-12.4.150. PMID: 22936888; PMCID: PMC3423209
- [13] HOWARD, R. J., CLARK, K. A., HOLTON, J. M., MINOR, D. L. Jr. «Structural insight into KCNQ (Kv7) channel assembly and channelopathy». *Neuron*. 2007;53(5):663-675. doi:10.1016/j.neuron.2007.02.010

- [14] HAITIN, Y., ATTALI, B. «The C-terminus of Kv7 channels: a multifunctional module». *J Physiol.* 2008;586(7):1803-1810. doi:10.1113/jphysiol.2007.149187
- [15] YUS-NAJERA, E., SANTANA-CASTRO, I., VILLARROEL, A. «The identification and characterization of a noncontinuous calmodulin-binding site in non-inactivating voltage-dependent KCNQ potassium channels». *J Biol Chem.* 2002;277(32):28545-28553. doi:10.1074/jbc.M204130200
- [16] ETXEBERRIA, A., AIVAR, P., RODRIGUEZ-ALFARO, J. A. *et al.* «Calmodulin regulates the trafficking of KCNQ2 potassium channels». *FASEB J.* 2008;22(4):1135-1143. doi:10.1096/fj.07-9712com
- [17] ZHANG, H., CRACIUN, L. C., MIRSHAHI, T. *et al.* «PIP(2) activates KCNQ channels, and its hydrolysis underlies receptor-mediated inhibition of M currents». *Neuron.* 2003;37(6):963-975. doi:10.1016/s0896-6273(03)00125-9
- [18] ZHUANG, W., YAN, Z. «The S2-S3 Loop of Kv7.4 Channels Is Essential for Calmodulin Regulation of Channel Activation». *Front Physiol.* 2021 Jan 20;11:604134. doi: 10.3389/fphys.2020.604134. PMID: 33551832; PMCID: PMC7854705.
- [19] GAMPER, N., ZAIKA, O., LI, Y. *et al.* «Oxidative modification of M-type K(+) channels as a mechanism of cytoprotective neuronal silencing». *EMBO J.* 2006;25(20):4996-5004. doi:10.1038/sj.emboj.7601374
- [20] NUÑEZ, E., JONES, F., MUGURUZA-MONTERO, A. *et al.* «Redox regulation of KV7 channels through EF3 hand of calmodulin». *Elife.* 2023;12:e81961. doi:10.7554/eLife.81961
- [21] RAY, S., STAMPE, J. L., KUDLACEK, O. *et al.* «A triple cysteine motif as major determinant of the modulation of neuronal KV7 channels by the paracetamol metabolite N-acetyl-p-benzo quinone imine». *Br J Pharmacol.* 2024;181(16):2851-2868. doi:10.1111/bph.16380
- [22] PASSMORE, G. M., SELYANKO, A. A., MISTRY, M. *et al.* «KCNQ/M currents in sensory neurons: significance for pain therapy». *J Neurosci.* 2003;23(18):7227-7236. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-18-07227.2003
- [23] UPADHYA, S. C., TIRUMALAI, P. S., BOYD, M. R., MORI, T., RAVINDRANATH, V. «Cytochrome P4502E (CYP2E) in brain: constitutive expression, induction by ethanol and localization by fluorescence in situ hybridization». *Arch Biochem Biophys.* 2000;373(1):23-34. doi:10.1006/abbi.1999.1477
- [24] YADAV, S., DHAWAN, A., SINGH, R. L. *et al.* «Expression of constitutive and inducible cytochrome P450 2E1 in rat brain». *Mol Cell Biochem.* 2006;286:171-180. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9109-z>
- [25] ZHONG, Y., DONG, G., LUO, H. *et al.* «Induction of brain CYP2E1 by chronic ethanol treatment and related oxidative stress in hippocampus, cerebellum, and brainstem». *Toxicology.* 2012;302(2-3):275-284. doi:10.1016/j.tox.2012.08.009
- [26] MCGILL, M. R., HINSON, J. A. «The development and hepatotoxicity of acetaminophen: reviewing over a century of progress». *Drug Metab Rev.* 2020 Nov;52(4):472-500. doi: 10.1080/03602532.2020.1832112. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33103516; PMCID: PMC8427730.